

ISSN: 1988-2688

<http://www.ucm.es/BUCM/revistasBUC/portal/modulos.php?name=Revistas2&id=RCCV&col=1>

http://dx.doi.org/10.5209/rev_RCCV.2016.v10.n1.52274

Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 2016 10(1):35-52



**FISIOPATOLOGIA DEL HIPERADRENOCORTICISMO EN FELINOS
PRESENTACION DE CASO CLINICO**

**PATHOPHYSIOLOGY OF FELINE HYPERADRENOCORTICISM CLINICAL
CASE PRESENTATION**

Analía Dantín, Edgardo Mazzini, Angelina Chiappe Barbará

Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: mach@fvet.uba.ar y labminerales@fvet.uba.ar

RESUMEN

El hiperadrenocorticismismo es una endocrinopatía poco frecuente en felinos que se caracteriza por niveles elevados de cortisol en sangre, lo que genera la presentación de numerosos signos clínicos entre los que se destacan hiperglucemias moderadas, persistentes y sostenidas en el tiempo, poliuria, polidipsia, polifagia y dermatopatías. La edad promedio de presentación se encuentra alrededor de los 10 años. Esta enfermedad suele presentarse en combinación con otras endocrinopatías como la diabetes mellitus. La enfermedad se puede producir por afección primaria de la hipófisis o de las glándulas adrenales. Se presenta un caso clínico con su diagnóstico diferencial y revisión bibliográfica del tema.

Palabras claves: hiperadrenocorticismismo, Síndrome de Cushing, hiperglucemia, polidipsia, poliuria, polifagia, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism is a rare endocrine disease in the cat; it is characterized by elevated blood cortisol level that generates numerous clinical signs including hyperglycemia, polyuria, polydipsia, polyphagia and skin diseases. The average age of onset is around 10

years. This disease usually occurs link with other endocrine disorders such as diabetes mellitus. The disease can be produced by functional alteration of the pituitary gland or the adrenal. A case report, with differential diagnosis and review of the literature, is presented.

Keywords: hyperadrenocorticism, Cushing's syndrome, hyperglycemia, polydipsia, polyuria, polyphagia, diabetes mellitus

INTRODUCCION

El Dr. Harvey Cushing (1869-1939) describió en 1932 una patología asociada con pequeños adenomas hipofisarios cuya característica fundamental era la excesiva producción de cortisol endógeno. El conjunto de signos producidos por la hipercortisolemia se conoce como *Síndrome de Cushing*.

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es una enfermedad poco frecuente dentro de las patologías endócrinas de los felinos siendo la edad promedio de presentación los 10 años (Sala y Fernández, 2008; Martínez y Lloret, 2009; Ferasin, 2001). La enfermedad puede deberse a una alteración primaria en la glándula hipofisaria, *Síndrome de Cushing* (SC) hipofisario, lo que sucede en el 85% de los casos o en una o ambas glándulas adrenales o SC adrenal, que sucede en el 15% de los casos (Saltiveri, 2011; Caney, 2007; Fidalgo Alvarez et al. 2003; Mellet Keith et al. 2013). Estos datos de incidencia de la enfermedad en los felinos son similares a los observados en los caninos, pero la gran diferencia entre estas especies domésticas radica en que los felinos son más resistentes a la forma iatrogénica de la enfermedad debido a la presentación de menor cantidad de receptores para el cortisol en los órganos diana, fundamentalmente en el hígado y la piel (Leal Ramos, 2011). También se postula que existe una menor afinidad de los receptores a los glucocorticoides y por tal razón las dosis propuestas de los distintos corticoides sintéticos para los felinos son superiores a las indicadas para los caninos (Leal Ramos, 2011)

Esta enfermedad suele presentarse en combinación con otras endocrinopatías como la *diabetes mellitus*. (Saltiveri, 2011; Feldman y Nelson, 2007; Leal Ramos, 2011; Duesberg y Peterson, 1997; Corgozinho et al. 2010). Los signos que se presentan más frecuentemente son: hiperglucemia, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de masa muscular, obesidad, abdomen péndulo, afecciones de piel como fragilidad cutánea, alopecias, infecciones dermatológicas recurrentes y plegamiento de los pabellones auriculares (Caney, 2007; Fernández de Araoz et al. 2014) entre otras.

El diagnóstico se realiza en base a pruebas de función adrenal, a partir de diversos estudios realizados en muestras de sangre y orina. Se emplea además el diagnóstico por imagen (ecografía adrenal y resonancia magnética nuclear/ tomografía axial computada).

El tratamiento puede ir desde el tratamiento médico hasta el quirúrgico, éste último utilizado para la remoción de neoformaciones ya sean hipofisarias o adrenales.

Nuestro objetivo en este trabajo es la presentación de un caso clínico de hiperadrenocorticismismo felino con su diagnóstico diferencial acompañando la revisión bibliográfica sobre su fisiopatogenia y tratamiento.

FISIOPATOGENIA

El hiperadrenocorticismismo (HAC) puede tener dos posibles orígenes:

- ***Hiperadrenocorticismismo hipofisario:***

La afección primaria se localiza en la glándula hipofisis. Pueden hallarse neoformaciones del tipo macroadenomas como también microadenomas, en felinos esta última presentación es la más frecuente. Aproximadamente en un 85% de los casos el hiperadrenocorticismismo es de origen hipofisario (Mellet Keith et al. 2013) y el restante 15% de origen adrenal (Saltiveri, 2011; Caney, 2007).

Fisiológicamente la regulación de los glucocorticoides responde a un eje que parte desde el hipotálamo, el cual secreta el factor o péptido liberador de corticotropina (CRF). El CRF es un péptido de 41 aminoácidos producido por cuerpos celulares localizados fundamentalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo el cual recibe numerosas conexiones desde el sistema límbico y desde el tronco encefálico. Se secreta hacia el plexo capilar primario del sistema portal hipofisario en la eminencia media del hipotálamo y de ahí se transporta a la hipofisis anterior (Hall, 2011).

El CRF al actuar sobre la adenohipofisis induce a que las células corticotropas secreten la hormona adrenocorticotrofina (ACTH). La ACTH proviene de una pro-hormona de mayor tamaño llamada pro-opiomelanocortina (POMC), relacionada con la regulación del apetito, la cual cuando es escindida enzimáticamente da entre algunos otros productos a la ACTH. Los otros componentes que pueden obtenerse a partir de esta pro-hormona son:

β lipoproteínas, α MSH –hormona melanocito estimulante- y un péptido intermediario similar a la corticotropina (CLIP). El producto obtenido de dicha escisión dependerá entre otros de la presencia de proteasas específicas, del sitio de la escisión (hipófisis anterior o pars intermedia), de los estímulos generados, de controles metabólicos específicos y de mecanismos de regulación.

La ACTH obtenida es un péptido de 39 aminoácidos de los cuales solo 23 son los que le dan la actividad biológica y los otros 16 son variables. En la sangre, la ACTH tiene una vida media de unos 10 minutos (Ganong, 1998) debido a que no se liga con ninguna proteína transportadora. Tiene como órgano diana a las glándulas adrenales, porción cortical, donde estimula la síntesis y secreción de los corticoesteroides. La ACTH activa a una adenilciclase en la membrana celular provocando un aumento intracelular del AMPc. Este último activa a las enzimas intracelulares responsables de la producción de los corticoesteroides (enzima P 450_{sc}). La ACTH estimula la esteroideogénesis a los 1 a 2 minutos de liberada y presenta el pico de actividad a los 15 minutos (Ganong, 1998). Se considera como etapa limitante del proceso de su producción a la reacción catalizada por la enzima desmolasa, que convierte al colesterol en pregnenolona.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es regulado por retroalimentación negativa inducida por el cortisol tanto sobre las células corticotropas hipofisarias como las hipotalámicas. De la misma manera el mismo genera un efecto inhibitorio sobre factores de la inflamación (IL-1, TNF α), los cuales actúan estimulando la liberación de CRF y también genera retroalimentación negativa sobre el sistema límbico (hipocampo, amígdala) inhibiendo el eje.

Entre los estímulos que actúan positivamente sobre este eje de secreción del cortisol se encuentran: el estrés (hipoglucemia, fiebre, aumentos de la osmolaridad plasmática, condiciones ambientales desfavorables, etc.), agentes químicos (toxinas bacterianas), procesos inflamatorios, factores emocionales como la ansiedad, el dolor, el miedo o temor, etc (Feldman y Nelson, 2007), (Gutierrez Restrepo et al. 2009).

En el hombre las hormonas generadas a partir del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal presentan un ritmo de secreción de tipo circadiano, es decir, con un período aproximado de 24 horas. Este ritmo, como todos los que responden a relojes biológicos,

representa un fenómeno esencial en la regulación temporal de los eventos funcionales, comportamentales y de la homeostasis, así como en la adaptación de los organismos al ambiente (Cingolani et al. 2000). Gracias a este ritmo circadiano los niveles de CRF del hipotálamo no son constantes sino que presentan variaciones a lo largo del día, lo que genera variaciones acordes en los niveles de ACTH y cortisol (Rossmeisl et al.2000).

Situaciones que alteren los períodos de sueño y vigilia pueden también afectar el ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipófiso-corticoadrenal. A su vez, se describe una secreción del tipo episódica del cortisol donde se presentan breves pulsos secretorios de la hormona precedidos por pulsos secretorios de ACTH (Cingolani et al. 2000).

La enfermedad hipofisaria primaria provoca cambios en el patrón de liberación de ACTH, es decir, las pulsaciones secretorias de la hormona pierden su ritmo circadiano y también los eventos de secreción episódicos dando lugar a una secreción continua y excesiva de la misma. La consecuencia es una mayor y continua estimulación de las glándulas adrenales las cuales responden con hipersecreción de cortisol e hiperplasia adrenocortical. La anormalidad está dada por la frecuencia y amplitud de las salvas secretorias de ACTH que experimentan un exceso crónico (Sala y Fernández, 2008). Este exceso de hormona se debe a la presencia de macro como micro adenomas.

En felinos es usual encontrar adenomegalia adrenal bilateral como consecuencia del exceso de ACTH, sin embargo puede no presentarse esta hiperplasia en forma bilateral en los felinos, no obstante cuando está presente apoya el diagnóstico (Martinez y Lloret, 2009).

En ratas de laboratorio el pico máximo de corticoesterona se observa cuando empiezan a estar activas, que es al anochecer (Fanjul et al.1998). Este concepto que relaciona el nivel de actividad con los niveles de hormona en sangre podría semejar a lo existente en el hombre con su ritmo circadiano, sin embargo, para las especies tanto canina como felina no existen aún pruebas fehacientes de la existencia de un ritmo circadiano para corticoesteroides tal cual como se conoce en el ser humano.

- ***Hiperadrenocorticismo adrenal:***

En este caso las formaciones tumorales en una o ambas glándulas adrenales son las responsables de la secreción exacerbada de cortisol. Cuando el origen de la enfermedad es

adrenal como en este caso, la secreción hormonal ocurre de manera autónoma respecto del eje y por ende independiente del control hipofisario.

Pueden hallarse neoplasias benignas como adenomas adrenales o malignas como carcinomas. Independientemente de la característica histopatológica de la formación tumoral, el resultado es el hipercortisolismo con su manifestación clínica característica.

En la zona fasciculada y en menor proporción en la reticular de la corteza de las glándulas adrenales se encuentran los receptores para la ACTH. La localización es en la membrana plasmática y son receptores acoplados a proteína G. El complejo formado por la unión hormona- receptor emplea al AMPc como segundo mensajero. En el caso de presentarse un hiperadrenocorticismismo adrenal, como se dijo anteriormente, la secreción de cortisol será independiente de la formación del mencionado complejo.

El cortisol sintetizado, al igual que los mineralocorticoides y diversos andrógenos, tienen al colesterol como precursor común. En condiciones normales, en el hombre, cerca del 94% del cortisol se transporta en sangre unido a proteínas plasmáticas, principalmente a *transcortina* o globulina transportadora de cortisol y en menor grado unido a albúminas, es decir en forma fija y el 6% restante circula en forma libre (Hall, 2011).

Estudios llevados a cabo en caninos y en humanos obesos postulan la existencia de un mecanismo de amplificación intracelular de la acción glucocorticoide según el cual más del 50% del cortisol producido diariamente procedería de la activación de la cortisona por la acción de la 11β - hidroxil - esteroide deshidrogenasa Tipo 1 (11β - HSD1) extra adrenal siendo ésta una enzima de ubicación fundamentalmente hepática cuya función es la de transformar la cortisona, de poca actividad biológica, en cortisol (Fernández Vázquez et al., 2011). Las 11β -HSD conforman un dúo enzimático intracelular que modula la acción glucocorticoide. Tal como se describió la 11β -HSD 1 tiene una acción amplificadora de la respuesta. Por el contrario la 11β - HSD 2 oxida el cortisol a cortisona restándole de esta forma potencia glucocorticoide. Esta enzima tiene máxima expresión en la nefrona distal protegiendo al receptor mineralocorticoide de la ocupación por parte del cortisol.

Se abre así un nuevo criterio de interpretación fisiopatológica en cuanto que se debería considerar también la interrelación entre las disfunciones hepáticas y sus distintas patologías con el efecto glucocorticoide (Fernández Vázquez et al., 2011; Romero y Cozza, 1999).

DIAGNOSTICO

En el Síndrome de Cushing el diagnóstico clínico resulta ser de fundamental importancia dado que deben existir signos de enfermedad y hallazgos en el examen físico compatibles con la misma para que se lleven a cabo las diversas pruebas de función adrenal. De modo que ante la sospecha clínica pueden optarse entre las siguientes pruebas diagnósticas

- *Pruebas generales de laboratorio*

En los felinos los análisis de sangre rutinarios no arrojan muchos datos de interés y de hecho suelen ser variables. Sin embargo puede presentarse con mayor frecuencia leucograma de estrés, linfopenia e hiperglucemia y aumento, en un 50% de los casos, de enzimas hepáticas. Debe tenerse en cuenta que los gatos no poseen, como en los caninos, la isoenzima de la fosfatasa alcalina inducida por esteroides (Caney, 2007). La hipercolesterolemia se presenta en la mitad de los gatos afectados (Pancieria y Carr, 2005) y se debe, en parte, a la diabetes asociada.

- *Diagnóstico por imágenes*

La ecografía abdominal permite la detección de adrenomegalia uni (tumor adrenal) o bilateral (Duesber y Peterson, 1997). Resulta importante tener en cuenta que la adrenomegalia bilateral no se observa en todos los casos de HAC hipofisario felino (Caney, 2007).

Generalmente mediante ecografía de abdomen se observa una masa de ecogenicidad variable que deforma el contorno de la glándula. En felinos, las glándulas normales se observan como estructuras ovaladas hipoecogénicas y al contrario que en el perro, la adrenal derecha suele ser más fácil de identificar que la izquierda, debido a la movilidad del riñón izquierdo en la especie felina (Diez Bru, 2000).

Se utiliza también Resonancia Magnética Nuclear (RMN) la cual colabora en la identificación principalmente de tumores hipofisarios pero además puede utilizarse en abdomen para la detección de adrenomegalia y tumores adrenales (Caney, 2007).

- **Pruebas de funcionalidad**

Las pruebas de funcionalidad incluyen diversos test como la relación cortisol urinario-creatinuria, estimulación con ACTH y test de supresión con dosis bajas de dexametasona (0,1 mg/kg). También puede realizarse el test de supresión a dosis altas de dexametasona (1 mg/kg) lo cual podría contribuir con la diferenciación entre Cushing hipofisario y adrenal.

- **Relación cortisol urinario- creatinuria**

Esta relación resulta útil en la medida en que las muestras suelen obtenerse en el domicilio del paciente, reduciendo de esta manera el factor estrés que podría inducir a un aumento transitorio del cortisol si las muestras fuesen recolectadas en consultorio.

El cociente cortisol/ creatinina urinaria establece la relación entre la concentración de cortisol y la de creatinina (relativamente constante). En caninos las muestras pueden obtenerse a partir de la primer orina de la mañana (muestra de orina de 8 hs) y en los animales con hiperadrenocorticismo el cociente se encuentra por encima de un determinado valor establecido por cada laboratorio (Fidalgo Alvarez et al. 2003).

La prueba puede también realizarse a partir de muestras de orina obtenidas a lo largo de 24 hs. El aumento de la relación entre el cortisol urinario y la creatinuria colabora con el diagnóstico de la enfermedad. La medición por 24 horas de cortisol libre urinario permite una medición integrada del cortisol sérico, a pesar de las variaciones de esta hormona durante el día, y sin verse afectada por los factores que causan modificaciones en las concentraciones de la globulina transportadora de esteroides (Gutierrez Restrepo et al. 2009).

- **Estimulación con ACTH**

Para esta prueba es necesaria la determinación de cortisol plasmático antes y 1 hora después de la administración de 0,125 mg de ACTH sintético/ animal, por vía intramuscular. Los resultados de cortisol, después de administrar ACTH superiores a 16 µg/dl o valor de referencia para cada laboratorio, se consideran compatibles con la enfermedad (Fidalgo Alvarez et al. 2003).

- **Test de supresión con dosis bajas de dexametasona**

Este test consiste en determinar el nivel de cortisol plasmático antes y a las 4 y 8 horas después de la administración endovenosa de dexametasona a dosis baja (0,1 mg/kg) (Caney, 2007; Martinez y Lloret, 2009). El test se interpreta de la siguiente manera: en animales sanos la administración de pequeñas dosis de corticoides bloquea temporalmente la liberación de

ACTH y de cortisol. Asimismo en animales con hiperadrenocorticismo, tanto hipofisario como adrenal, las dosis mínimas de corticoides no impiden la liberación de cortisol a las 8 horas de su administración (Fidalgo Alvarez et al. 2003).

- **Test de supresión con dosis altas de dexametasona**

Para este test se emplea una dosis de 1 mg/kg de dexametasona también por vía endovenosa. Permite diferenciar el origen de la enfermedad, ya sea hipofisario o adrenal. Si se alcanza una supresión mayor al 50% del valor basal es compatible con hiperadrenocorticismo hipofisario, mientras que si no suprime puede ser hipofisario o adrenal (Martinez y Lloret, 2009)

Diagnóstico diferencial

En términos generales el diagnóstico diferencial puede realizarse en base a los signos que se presentan con mayor frecuencia en la enfermedad, como lo es la polidipsia- poliuria.

De todas las enfermedades que conforman el Síndrome de Polidipsia- Poliuria, aquellas que podrían contribuir a la ruta diagnóstica de la enfermedad de Cushing en felinos son:

<i>ENFERMEDAD</i>	<i>PRUEBA DIAGNÓSTICA DE LABORATORIO</i>
Diabetes Mellitus	Glucemia y análisis de orina
Hipertiroidismo	Determinación de T3 y T4
Glucosuria renal	Glucemia y análisis de orina
Fallo renal crónico	Medición de uremia y creatininemia. Ecografía renal. Análisis de orina. Cociente proteína creatinina urinario

Es importante considerar que un número elevado de pacientes pueden presentar en forma conjunta dos o más enfermedades endócrinas, situación que dificulta el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser médico y/o quirúrgico. En el mercado se encuentran diversas drogas a utilizar con resultados variables. Básicamente se clasifican dependiendo de su sitio de acción ya sea que actúen sobre las glándulas adrenales inhibiendo la esteroideogénesis, directamente sobre la neoplasia hipofisaria o bien que bloqueen los receptores para glucocorticoides (Barahona Constanzo y del Pozo Picó, 2012).

Entre las diversas drogas se encuentran:

- Trilostano: un inhibidor de la síntesis de esteroides, que al igual que en el perro, logra la remisión de las alteraciones clínicas (Saltiveri, 2011). Genera una inhibición competitiva sobre la enzima beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual media la conversión de pregnenolona a progesterona y por ende a los productos sucesivos como son el cortisol, la aldosterona y la androstenediona en las glándulas adrenales. Se administra a una dosis de 30 a 60 mg/gato/día (Chiaramonte y Greco, 2007).
- Ketoconazol: derivado imidazólico con efecto también supresor adrenocortical. Los resultados en felinos han sido aleatorios (Sala y Fernández, 2008). Las respuestas al tratamiento con ketoconazol (5-10 mg/kg dos veces/día) han sido parciales y los efectos secundarios son frecuentes (Caney, 2007).
- Mitotano: agente citolítico adrenocortical usado para el tratamiento de hiperadrenocorticismos adrenal e hipofisario en perros. Su uso es controvertido en gatos debido a la potencial sensibilidad del felino a este compuesto (Sala y Fernández, 2008). Estudios en gatos normales indican que el mitotano no es capaz de suprimir la síntesis de cortisol en gatos (Caney, 2007; Chiaramonte y Greco, 2007).
- Cabergolina: derivado alcaloide de la ergotamina. Es un agonista de los receptores dopaminérgicos selectivos de acción prolongada que exhibe alta afinidad por los receptores D2 y baja afinidad por los receptores D1, adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 y receptores de serotonina. La dopamina genera un tono inhibitorio sobre la célula corticotropa disminuyendo los niveles de ACTH.

El tratamiento quirúrgico se basa en la adrenalectomía unilateral/ bilateral o hipofisectomía según el origen de la enfermedad. Debido a la complejidad quirúrgica y las consecuencias producidas por la falta tanto adrenal como hipofisaria, se deberá evaluar bien cada caso antes de someter al paciente a una intervención quirúrgica de dicha naturaleza.

CASO CLINICO

Se presenta a consulta por alopecia generalizada (*fotos 1 y 2*) un felino de 10 años de edad, raza común europeo, macho, orquidectomizado, score corporal 5/5 (en escala con máximo de 5) y con el plan sanitario al día. La alopecia, con una evolución de 7 meses, se expresa a partir de una tricotomía sanitaria y electiva de época estival.

FOTOS 1 y 2



Foto 1



Foto 2

MES 0. Nótese la alopecia generalizada en lomo

La anamnesis no arrojó datos de polidipsia ni poliuria pero si de polifagia. Su examen clínico era el de un felino normal excepto por su ausencia de pelaje.

HEMOGRA MA	VALOR OBTENIDO	VALOR DE REFERENCIA	BIOQUIM ICA	VALO R OBTENIDO	VALOR DE REFERENCIA
Hematocrito	33%	30-45	Glucemia	1.80 g/l	0.70- 1.60
Glóbulos rojos	7.210.000/ mm3	5.000.000 - 10.000.000	Uremia	43 mg/dl	15-45
Glóbulos blancos	10.100/mm 3	5.000-14.000	Creatininemia	1.49 mg/dl	<2.1
Hemoglobina	11 g%	8-15.0	GPT	51 U/l	hasta 80
Rec.plaquetas	agregadas/ mm3	150.000- 600.000	GOT	40 U/l	hasta 80
VCM	45.76 fl	42-53	Fosfatasa alcalina	204 U/l	Adultos hasta 100
HCM	15.25%	12.5- 17.5	Proteínas totales	10.9 g%	5.5- 7.6
CHCM	33.33 g/dl	30-34	Albúmina	3.5 g%	2.5-3.5
Metamielocitos	0%	0	Bilirrubinemia total	0.80 mg/dl	hasta 1.0
Neutrófilos en banda	0%	0-300	bilirrubina directa	0.20 mg/dl	hasta 0.3
Neutrófilos segmentados	77% = 7777 mm3	3.000- 9.500	bilirrubina indirecta	0.6 mg/dl	
Eosinófilos	3% = 303 mm3	100- 1.000	Fosfatemia	5.9	3.0- 6.5
Basófilos	0%		Amilaseamia	1.813 U/l	hasta 1.300. Inespecifico
Linfocitos	16% = 1616 mm3	1.000- 5.000	Triiodotironina -T3-	0.38 ng/ml	0.4- 0.75
Monocitos	4% = 404 mm3	< 500	Tiroxina libre (T4L)	0.98 ng%	0.60-1.60

Tabla 1. Hemograma y Bioquímica sanguínea Referencias: VCM= volumen corpuscular medio, HCM= hemoglobina corpuscular medio, CHCM= concentración de hemoglobina corpuscular media, GPT= transaminasa glutámico pirúvica, GOT= transaminasa glutámico oxalacética

Se realizó un análisis de sangre completo obteniendo como datos de interés aumento de glucemia, de fosfatasa alcalina y de proteínas totales, y una leve disminución de triiodotironina; el resto de las mediciones se encontraban dentro del rango de la normalidad (Tabla 1).

A partir de la hiperglucemia registrada se realizó un análisis de orina completo con la finalidad de detectar presencia de glucosuria a los efectos de disminuir el factor de stress en las mediciones, hecho frecuente en los felinos que puede inducir a un aumento transitorio de la glucemia debida a la maniobra.

El análisis de orina arrojó como datos de interés una densidad por refractometría de 1.084 y tres cruces de glúcidos reductores. El resto del análisis fue normal (Tabla 2)

Examen físico	
Color	Amarillo
Aspecto	Límpida
Volumen remitido	5 ml
Densidad por refractometría	1.084
pH	6.5
Examen químico	
Glúcidos reductores	+++
Proteínas	Vestigios
Cetonas	no contiene
Urobilina	Normal
Bilirrubina	no contiene
Hemoglobina	no contiene
Sedimento urinario	
Células epiteliales	aislada cantidad de células planas de descamación superficial
Leucocitos	0-1/campo

Tabla 2 Análisis de Orina

A su vez se realizaron en un período de 10 días 3 mediciones más de glucemia en el consultorio utilizando para ello un glucómetro y sangre periférica obtenida de capilar de pabellón auricular. En todas estas mediciones se observaron valores elevados de glucemia (169, 285, 327 mg/dl).

Con los datos obtenidos se comenzó la terapéutica con suplementación de insulina a una dosis de 1 UI/día, empleando para su administración la vía subcutánea (*Insulina Lantus SoloStar®*) y se acompañó el tratamiento con alimentación balanceada comercial formulada para felinos diabéticos. Las mediciones posteriores de glucemia seguían por encima del valor

superior para la especie (289 y 335 mg/dl) por lo que se sospechó de la coexistencia de otra endocrinopatía responsable de inducir hiperglucemias a pesar del tratamiento con insulina.

Considerando el efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides y con la finalidad de ajustar el diagnóstico, a partir de muestras de orina recolectadas por el propietario, se midió la relación de cortisol urinario/ creatinuria. La elección de dicha prueba fue por motivos económicos ya que las demás pruebas de funcionalidad para el diagnóstico de hiperadrenocorticismos, como ser la estimulación con ACTH o la supresión con dexametasona si bien resultan ser más adecuadas representaban un costo mayor para el propietario.

La relación obtenida a partir de un cortisol urinario de 4.4 ug/dl y de una creatinuria de 138 mg/dl fue de 157.4×10^{-6} (el valor de referencia considerado como normal debe ser inferior a 34×10^{-6}) (Saltiveri, 2011). Con estos valores se inició el tratamiento para hiperadrenocorticismos con Ketoconazol en una dosis inicial de 5 mg/kg/día durante la primera semana para luego aumentarla a 10 mg/kg/día a partir de la segunda semana.

Por otra parte se realizó una ecografía abdominal la cual mostró valores de la glándula adrenal izquierda de 0.64 cm para el diámetro mayor x 1.33 cm de longitud y para la derecha 1.62 cm para el diámetro mayor x 1.34 cm de longitud. El hígado presentaba ecogenicidad general del órgano aumentada por infiltración adiposa con límites definidos. Presencia de escasos microlitos vesicales y el resto del estudio sin particularidades.

Se solicitó una RMN de cerebro para descartar la presencia de tumor hipofisario productor de adrenocorticotrofina. Dicho estudio no llegó a realizarse por imposibilidad de recursos económicos por parte del propietario.

Considerando todos los datos obtenidos hasta ese momento, se realizó un cambio terapéutico de ketoconazol por cabergolina, con la finalidad de evitar los efectos secundarios del derivado imidazólico, muy frecuentes en felinos. Además, como se indicó anteriormente, si bien sabíamos que el diagnóstico definitivo se obtenía por pruebas de funcionalidad que no pudieron realizarse, se optó por su uso dado que el conjunto de signos y los estudios realizados hasta ese momento sugerían la existencia de HAC hipofisario.

Se utilizó cabergolina 0.5 mg, empleando una dosis semanal de 0,024 mg/kg de peso/semana, dividiendo la dosis cada 48 hs y se aumento la dosis de insulina a 2 UI/día dado que la hiperglucemia se mantenía (328 y 335 mg/dl –mediciones obtenidas en el consultorio en un plazo de 2 semanas). La cabergolina, droga de tipo dopaminérgica D2, presenta liberación lenta presentando una fijación hipofisaria particularmente larga lo que fundamenta su uso cada 48 hs. En la actualidad se reconoce al trilostano como la droga de elección para el HAC felino, sin embargo, su uso se vió imposibilitado por la falta local del medicamento.

A los 15 días de estar medicado con cabergolina además de insulina 2 UI/día se determinó una glucemia de 205 mg/dl y a partir de ese momento todas las mediciones posteriores se encontraron entre 70 y 110 mg/dl a lo largo de un año de control. Consecuentemente disminuyó el apetito exacerbado que presentaba en la etapa pre-tratamiento y al mes de tratado con cabergolina comenzó a crecer el pelaje (*fotos 3 y 4*) obteniéndose un crecimiento total luego de 4 meses de tratamiento (*fotos 5, 6, 7*).

FOTOS 3 y 4



Foto 3



Foto 4

MES 2. Nótese el crecimiento generalizado del manto

FOTOS 5, 6 y 7

Foto 5



Foto 6



Foto 7

MES 4. Manto totalmente cubierto

Al año de tratamiento se repitió la relación de cortisol- creatinina en orina obteniéndose a partir de un cortisol urinario de 2 ug/dl y una creatinuria de 195 mg/dl, una relación normal de 10.2×10^{-6} .

A su vez, durante el año de tratamiento se obtuvo una disminución de peso de 10,300 kg hasta 9,380 kg, con un pico mínimo intratratamiento de 8,740 kg (descenso de peso cercano al 15%).

CONCLUSIONES

Clásicamente se consideró al hiperadrenocorticismismo felino como una endocrinopatía de diagnóstico relativamente poco frecuente en la clínica diaria, pero cada vez se determinan mayor número de casos, tal vez como consecuencia del perfeccionamiento de los distintos métodos de diagnóstico.

El enfoque del diagnóstico debe basarse inicialmente en los signos clínicos y en la hiperglucemia resistente a la insulino terapia. Este dato es muy orientador respecto a la posible coexistencia de una diabetes mellitus incipiente con alguna otra endocrinopatía hiperglucemiante.

También deben alertar al clínico las dermatopatías presentes, tan frecuentes en las patologías endócrinas.

Descartado el hipertiroidismo a través de la valoración de T₃ y T₄ libre en plasma, nos abocamos a investigar el eje corticotropo midiendo la relación cortisol / creatinina en la orina de 24 hs y en base a los datos obtenidos se efectuó una ecografía abdominal para evaluar ambas glándulas adrenales y la ecoestructura hepática.

Con todos estos datos se llegó a confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Cushing instaurándose el tratamiento con ketoconazol primero, sin éxito, y luego con cabergolina combinada con insulina obteniéndose muy buenos resultados, en este caso, tanto desde la evolución clínica como de los parámetros bioquímicos.

BIBLIOGRAFIA

- Barahona Constanzo, MJ y del Pozo Picó C. 2012. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Cushing. *Endocrinología y Nutrición* 59 (10):599-605. doi: 10.1016/j.endonu.2012.07.008.
- Caney, S. 2007. Seminario de Endocrinología felina, Endocrinopatías Emergentes. Madrid y Barcelona, AVEPA. www.avepa.org/grupos/gemfe/articulos/seminarEndoFelina.pdf
- Cingolani, HE, Houssay AB y col. Fisiología de la corteza suprarrenal. En: *Fisiología Humana de Houssay*. Vol 7°. Buenos Aires: El Ateneo, 2000, 657-670.
- Corgozinho, KB, Belchior C, Souza RC, Leite JS y Ferreira AMR. 2010. Adenoma de hipofise em uma gata com hiperadrenocorticismo. *Acta Scientiae Veterinariae* 38(2):205-208.
- Chiaromonte, D y Greco D. 2007. Feline Adrenal Disorders. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 22:26-31. doi:10.1053/j.ctsap.2007.02.004.
- Diez Bru N. Ecografía de las glándulas adrenales. 2000. XVII Congreso Anual AMVAC: 145-148.
- Duesberg, C y Peterson ME. 1997. Adrenal Disorders in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(2): 321-347.
- Fanjul, ML, Hiriart, M y Fernández de Miguel F. Mensajeros químicos y regulación neuroendócrina. En: *Biología funcional de los animales*. México: Siglo veintiuno, 1998, 209-277.
- Feldman, E y Nelson, R. Hiperadrenocorticismo felino. En: *Endocrinología y Reproducción Canina y Felina*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2007, 280 – 395.

- Ferasin, L. 2011. Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *Journal of feline medicine and surgery* N°3: 87-93. doi:10.1053/jfms.2001.0117.
- Fernández de Araoz, S, De la Hoz Arespachoga, T y Uceda PV. 2014. Particularidades, signos clínicos y tratamiento del hiperadrenocorticismo felino. *Portal veterinario Argos*. <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/6502/>
- Fernández Vázquez, G, Torrecilla García, E y Rubio Herrera MA. 2011. El síndrome metabólico como síndrome de Cushing intrahepatocitario. *Endocrinología y Nutrición*. N°: 1-4. doi: 10.1016/j.endonu.2010.12.003.
- Fidalgo Alvarez, L, Rejas López, J, Ruiz de Golpagui Fernández, R y Ramos Antón J. Sistema endócrino. En: *Patología Médica Veterinaria*. Universidades de León, Santiago de Compostela y de Zaragoza, 2003, 40-48.
- Ganong, WF. Médula y corteza suprarrenales. En: *Fisiología Médica*. Vol 16°. México: El Manual Moderno, 1998, 399-426.
- Gutierrez Restrepo, J, Latorre Sierra, G y Campuzano Maya G. 2009. Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio*. 15 (9-10): 411- 430.
- Hall, JE. Hormonas corticosuprarrenales. En: *Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica*. Vol 12. Madrid: Elsevier, 2011, 921-937.
- Leal Ramos, M. 2011. Hiperadrenocorticismo Felino. *Revisao Bibliográfica e Estudo de caso*. Universidade técnica de Lisboa. 1-85. Aparece nas colecções: BFMV - Teses de Mestrado. <http://hdl.handle.net/10400.5/2946>
- Martinez, M y Lloret, A. 2009. Hiperadrenocorticismo felino tratado con trilostano. *Clínica veterinaria de pequeños animales* 29(4):255-255.
- Mellett Keith, AM, Bruyette, D y Stanley S. 2013. Trilostane Therapy for Treatment of Spontaneous Hyperadrenocorticism in Cats: 15 Cases (2004–2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:1471–1477. doi: 10.1111/jvim.12178
- Panciera, DL y Carr AP. Hyperadrenocorticism. En: *Endocrinology for the small animal practitioner*. Jackson, Wyoming: Tenton NewMedia, 2005, 54-85.
- Romero D y Cozza E. Efecto de ACTH sobre la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa adrenal de rata. SAIC. Resúmenes de comunicaciones en posters. *MEDICINA (Buenos Aires)* 1999; 59: 590-646.
- Rossmeisl, JH Jr, Scott-Moncrieff, JC, Siems, J, Snyder, PW, Wells, A, Anothayanontha, L y Oliver JW. 2000. Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an

adrenocortical adenocarcinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 36(6): 512-517. doi: <http://dx.doi.org.sci-hub.org/10.5326/15473317-36-6-512>

Saltiveri, DE. 2011. Adenoma hipofisiario como causa de hiperadrenocorticismo y diabetes mellitus en un gato. Décimo Congreso de Especialidades Veterinarias Valencia. www.avepa.org/pdf/proceedings/GTA2011/FELINA3_

Sala T y Fernández S. 2008. Hiperadrenocorticismo Felino.

<http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/060910/Hiperadrenocorticismo.pdf>